

## 论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.21.015

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.r.20210918.0836.010.html\(2021-09-22\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.r.20210918.0836.010.html(2021-09-22))

## 肝硬化患者食管胃底静脉曲张无创预测模型的构建及验证\*

张争运, 杨梅, 刘百庆, 马奔, 夏文中

(中国人民武装警察部队特色医学中心消化内科/天津市肝脏和胰腺纤维化重点实验室, 天津 300162)

**[摘要]** **目的** 构建慢性乙型肝炎(乙肝)肝硬化患者食管胃底静脉曲张无创模型,并在其他肝硬化患者中进行验证。**方法** 回顾性分析 2015 年 1 月至 2020 年 12 月该中心收治的 693 例经上消化道内镜检查的肝硬化患者的临床资料,其中乙肝肝硬化 465 例,非乙肝肝硬化 228 例。乙肝肝硬化患者根据内镜检查食管胃底静脉曲张结果分为曲张组(151 例)和非曲张组(314 例)。使用多因素 logistic 回归模型分析试验队列乙肝肝硬化患者食管胃底静脉曲张的危险因素,并构建预测模型。采用受试者工作特征曲线判断预测模型的效能,并计算曲线下面积(AUC)。在非乙肝肝硬化患者中验证预测模型的预测效能。**结果** 肝脏表面粗糙、脾脏厚度增加、肝硬度值增加是乙肝肝硬化患者食管胃底静脉曲张的危险因素(优势比=6.375、1.127、1.182)。构建肝硬化患者食管胃底静脉曲张预测模型公式为预测指数(R)=-6.68+1.852×肝脏表面粗糙情况(粗糙=1,光滑=0)+0.12×脾脏厚度(mm)+0.028×肝硬度值(kPa)。在乙肝肝硬化组患者中 R 判断食管胃底静脉曲张的 AUC 为 0.935,灵敏度为 84.8%,特异度为 85.4%,诊断效能优于肝硬度、脾脏厚度,差异均有统计学意义(P<0.05)。在非肝硬化患者中 R 判断食管胃底静脉曲张的 AUC 为 0.931(95%可信区间:0.897~0.965),灵敏度为 75.2%,特异度为 91.3%。**结论** 所构建新的预测模型可作为可靠的临床肝硬化患者食管胃底静脉曲张的无创预测模型。

**[关键词]** 胃食管静脉曲张;无创检查;预测模型;肝硬化;门静脉高压**[中图分类号]** R445**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2021)21-3669-05

## Construction and validation of non-invasive prediction model for gastroesophageal varices in patients with liver cirrhosis\*

ZHANG Zhengyun, YANG Mei, LIU Baiqing, MA Ben, XIA Wenzhong

(Department of Gastroenterology, Characteristic Medical Center of Chinese People's Armed Police Force/Tianjin Municipal Key Laboratory of Hepatopancreatic Fibrosis, Tianjin 300162, China)

**[Abstract]** **Objective** To establish a non-invasive model of gastroesophageal varices in the patients with hepatitis B virus (HBV) related cirrhosis and to verify it in the patients with other cirrhosis. **Methods** The clinical data of the patients with liver cirrhosis who underwent upper gastrointestinal endoscopy in this center from January 2015 to December 2020 were retrospectively analyzed, including 465 cases of hepatitis B cirrhosis and 228 cases of non-hepatitis B cirrhosis. According to the results of endoscopic examination of esophageal and gastric varices, the patients with hepatitis B cirrhosis were divided into the varices group ( $n=151$ ) and non-varices group ( $n=314$ ). The multivariate logistic regression was used to analyze the risk factors of gastroesophageal varices in the patients with hepatitis B cirrhosis in the experiment cohort. The prediction model was constructed. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the efficiency of predictive model, and area under the curve (AUC) was calculated. The predictive efficiency was validated in the patients with non-hepatitis B cirrhosis. **Results** The rough surface of liver, spleen thickness increase and liver hardness increase were the risk factors of esophageal varices in hepatitis B cirrhosis ( $OR=6.375, 1.127, 1.182$ ). The established prediction model formula of gastroesophageal varices in the patients liver cirrhosis was the prediction index ( $R=-6.68+1.852\times$  roughness of liver surface (roughness=1, smoothness=0)+0.12×thickness of spleen (mm)+0.028×hardness of liver (kPa)). In the hepatitis B cirrhosis group, AUC of

\* 基金项目:国家十三五重大专项项目(2018ZX10732-202);天津市救援医学临床医学研究中心项目(15ZXLCSY00040)。 作者简介:张争运(1982—),主治医师,硕士,主要从事消化内科、消化内镜、介入治疗的研究。

R for judging esophageal and gastric varices was 0.935, the sensitivity was 84.8%, and the specificity was 85.4%. The diagnostic efficiency was better than the liver stiffness and spleen thickness, and the differences were statistically significant ( $P < 0.001$ ). In the non-cirrhotic patients, AUC of R for judging esophageal and gastric varices was 0.931 (95% CI: 0.897–0.965), the sensitivity was 75.2%, and the specificity was 91.3%.

**Conclusion** The established new prediction model can serve as a noninvasive and reliable prediction model for gastroesophageal varices of the patients with liver cirrhosis in clinic.

**[Key words]** gastroesophageal varices; noninvasive examination; predictive model; cirrhosis; portal hypertension

食管胃底静脉曲张破裂出血是肝硬化患者的凶险并发症,也是导致患者死亡的重要原因<sup>[1]</sup>。目前,国内多个指南建议,对肝硬化患者进行常规内镜筛查,以确定是否存在食管胃底静脉曲张,并积极开展早期干预<sup>[2-3]</sup>。内镜检查是诊断胃食管静脉曲张的“金标准”,但由于其为侵袭性检查,部分患者难以接受。尽管不少学者已尝试通过上消化道钡剂造影、CT、磁共振、瞬态弹性成像等多种检查手段识别肝硬化患者食管胃底静脉曲张,尤其是瞬态弹性成像在部分研究中具有较高的诊断价值<sup>[4-6]</sup>。但事实上,上述检查均存在一定局限性,如钡剂造影、CT 检查具有辐射,瞬态弹性成像对急性肝细胞损伤、胆汁淤积患者诊断效能欠佳等<sup>[7]</sup>。因此,亟需一种新的无创预测方法判断乙型肝炎(乙肝)肝硬化患者食管胃底静脉曲张情况,为临床诊断和筛查食管胃底静脉曲张患者提供新的策略。基于此,本研究回顾分析了本中心近 5 年内接受胃镜检查的肝硬化患者的临床资料,并构建了新的食管胃底静脉曲张预测模型,以期肝硬化患者提供新的食管胃底静脉曲张判断方法,及早发现高风险人群,为早期干预治疗提供帮助。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2015 年 1 月至 2020 年 12 月本中心收治的经上消化道内镜检查的肝硬化患者 693 例作为研究对象。

### 1.2 纳入标准

(1)诊断满足《肝硬化诊治指南(2019)》,肝硬化病史大于 6 个月<sup>[3]</sup>; (2)丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)  $< 200$  U/L; (3)接受内镜检查,并签署本研究知情同意书; (4)内镜检查前 1 周内接受肝脏超声和肝脏瞬时弹性成像检查。

### 1.3 排除标准

(1)既往接受肝脏或脾脏手术; (2)入院近 1 个月内接受输血制品治疗或接受提升白细胞(white blood cell, WBC)、血小板药物治疗; (3)接受颈静脉肝内门体静脉分流治疗; (4)存在影响血小板、WBC、血红蛋白(hemoglobin, Hb)等血液成分的非肝脏疾病。

## 1.4 方法

### 1.4.1 研究设计及分组

根据肝硬化患者病因不同分为乙肝肝硬化组(645 例)和非乙肝肝硬化组(228 例),乙肝肝硬化组根据内镜食管胃底静脉曲张检查结果分为曲张组(151 例)和非曲张组(314 例)。非乙肝肝硬化组患者中原发性胆汁性胆管炎 124 例,酒精性肝病 37 例,非酒精性脂肪性肝病 24 例,自身免疫性肝病 23 例,药物性肝损伤 13 例,慢性丙型肝炎 6 例, Wilson 病 1 例。将乙肝患者作为试验队列构建预测食管胃底静脉曲张模型,将非乙肝组作为验证队列验证所构建模型对非乙肝肝硬化患者食管胃底静脉曲张的预测效能。

### 1.4.2 临床资料收集

收集患者年龄、性别等人口学特征,血常规检查包括红细胞(red blood cell, RBC)、WBC、中性粒细胞百分比、血小板计数(blood platelet count, PLT)、Hb 等,肝功能检查包括 ALT、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、清蛋白(albumin, Alb)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)等。

### 1.4.3 内镜检查

由 10 年以上工作经验消化科医师使用 Olympus GIF-260/H260 进行胃镜检查。食管胃底静脉曲张诊断根据《肝硬化门静脉高压食管胃静脉曲张出血的防治指南》相关标准<sup>[8]</sup>。腹部超声和肝脏瞬时弹性成像检查由经过培训的固定超声医师进行,收集患者门静脉宽度、肝表面粗糙程度、脾脏厚度等数据。瞬时弹性成像使用 FibroScan 进行检查,记录肝硬度值。

## 1.5 统计学处理

采用 SPSS19.0 统计软件进行数据分析,使用 Kolmogorov-Smirnov 检验是否满足正态分布,满足正态分布的计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用  $t$  检验;不满足正态分布的计量资料采用中位数(四分位间距)  $[M(P_{25}, P_{75})]$  表示,组间比较采用 Mann-Whitney 检验;计数资料采用例数或率表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验。使用多因素 logistic 回归模型分析食管胃底静脉曲张的危险因素,并构建预测模型;根据受试者工作特征曲线(ROC)判断预测模型对乙肝患者食管胃底静脉曲张的诊断值、灵敏度和特异度,并计算曲线下面积(area under curve, AUC)。在非乙肝肝硬化患者中验证预测模型的灵敏度和特异度。

不同 AUC 差异使用 De Long 检验比较。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结 果

### 2.1 乙肝肝硬化组与非乙肝肝硬化组患者一般资料比较

乙肝肝硬化组患者中食管胃底静脉曲张 151 例 (32.47%)，非乙肝肝硬化组患者中食管胃底静脉曲张 97 例 (42.54%)。两组患者一般资料比较见表 1。

### 2.2 曲张组与非曲张组患者一般资料比较

与曲张组比较，非曲张组患者 PLT 更低，TBIL

水平更高，肝脏表面粗糙，脾脏厚度增加，肝硬度值增加，差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )，见表 2。

### 2.3 乙肝肝硬化患者食管胃底静脉曲张预测模型

肝脏表面粗糙、脾脏厚度增加、肝硬度值增加是乙肝肝硬化患者食管胃底静脉曲张的危险因素 ( $OR = 6.375, 1.127, 1.182$ )，见表 3。乙肝肝硬化患者食管胃底静脉曲张预测模型：预测指数 ( $R$ ) =  $-6.68 + 1.852 \times$  肝脏表面粗糙情况 (粗糙 = 1, 光滑 = 0) +  $0.12 \times$  脾脏厚度 (mm) +  $0.028 \times$  肝硬度值 (kPa)。

表 1 乙肝肝硬化组与非乙肝肝硬化组患者一般资料比较

项目	乙肝肝硬化组 ( $n=465$ )	非乙肝肝硬化组 ( $n=228$ )	$t$	$P$
年龄 ( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	47.85 ± 11.58	54.62 ± 11.93	7.159	0.001
男性 [ $n$ (%)]	287(61.70)	118(51.75)	6.256	0.012
WBC [ $M(P_{25}, P_{75}), \times 10^9/L$ ]	4.81(3.75, 6.02)	4.68(3.45, 6.09)	2.073	0.223
中性粒细胞百分比 ( $\bar{x} \pm s$ , %)	57.62 ± 10.77	56.28 ± 11.84	2.779	0.137
Hb [ $M(P_{25}, P_{75}), g/L$ ]	143(127, 157)	132(115, 145)	9.415	0.001
RBC [ $M(P_{25}, P_{75}), \times 10^{12}/L$ ]	4.52(4.23, 5.10)	4.36(3.72, 4.77)	9.523	0.001
PLT [ $M(P_{25}, P_{75}), \times 10^9/L$ ]	159.75(84.63, 213.09)	135.76(79.06, 193.34)	7.891	0.004
ALT [ $M(P_{25}, P_{75}), U/L$ ]	43(26, 83)	54(35, 94)	6.718	0.009
AST [ $M(P_{25}, P_{75}), U/L$ ]	54(39, 94)	69(41, 91)	11.627	0.001
TBIL [ $M(P_{25}, P_{75}), \mu mol/L$ ]	23.6(9.3, 28.7)	24.5(10.5, 31.7)	5.361	0.023
ALP [ $M(P_{25}, P_{75}), U/L$ ]	73(59, 92)	85(65, 124)	9.896	0.001
Alb [ $M(P_{25}, P_{75}), g/L$ ]	35.6(31.0, 43.4)	31.0(36.7, 45.2)	11.572	0.001
肝硬度值 [ $M(P_{25}, P_{75}), kPa$ ]	14.7(8.3, 19.7)	23.3(12.7, 36.6)	16.532	0.001
腹腔积液 [ $n$ (%)]	63(13.54)	42(18.42)	2.825	0.093
肝表面粗糙 [ $n$ (%)]	183(39.35)	97(42.54)	0.646	0.421
门静脉宽度 [ $M(P_{25}, P_{75}), mm$ ]	11(11, 12)	11(11, 12)	0.379	0.719
脾脏厚度 [ $M(P_{25}, P_{75}), mm$ ]	35(30, 45)	38(31, 48)	8.894	0.002
食管胃底静脉曲张 [ $n$ (%)]	151(32.47)	97(42.54)	6.752	0.009
食管胃底静脉曲张破裂出血 [ $n$ (%)]	49(10.53)	31(13.59)	1.402	0.236
内镜治疗 [ $n$ (%)]	44(9.46)	27(11.84)	0.942	0.332

表 2 曲张组与非曲张组患者一般资料比较

项目	曲张组 ( $n=151$ )	非曲张组 ( $n=314$ )	$t$	$P$
年龄 ( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	48.25 ± 10.79	46.91 ± 11.83	1.118	0.264
男性 [ $n$ (%)]	101(66.89)	186(59.24)	2.527	0.112
WBC [ $M(P_{25}, P_{75}), \times 10^9/L$ ]	4.15(3.64, 6.78)	4.53(3.65, 6.23)	0.641	0.422
中性粒细胞百分比 ( $\bar{x} \pm s$ , %)	56.36 ± 11.41	58.27 ± 9.85	1.703	0.089
Hb [ $M(P_{25}, P_{75}), g/L$ ]	137(115, 149)	145(124, 159)	3.902	0.063
RBC [ $M(P_{25}, P_{75}), \times 10^{12}/L$ ]	4.37(3.96, 4.89)	4.55(4.23, 5.19)	3.708	0.072
PLT [ $M(P_{25}, P_{75}), \times 10^9/L$ ]	133.46(75.56, 198.52)	168.46(125.32, 216.48)	6.888	0.008
ALT [ $M(P_{25}, P_{75}), U/L$ ]	39(29, 88)	44(24, 83)	2.021	0.231
AST [ $M(P_{25}, P_{75}), U/L$ ]	51(41, 106)	56(38, 98)	3.486	0.084
TBIL [ $M(P_{25}, P_{75}), \mu mol/L$ ]	27.6(12.9, 32.7)	24.2(10.9, 29.3)	4.921	0.031

续表 2 曲张组与非曲张组患者一般资料比较

项目	曲张组(n=151)	非曲张组(n=314)	t	P
ALP[M(P <sub>25</sub> ,P <sub>75</sub> ),U/L]	72(54,91)	65(51,94)	2.726	0.143
Alb[M(P <sub>25</sub> ,P <sub>75</sub> ),g/L]	32.6(29.3,47.9)	35.6(31.0,48.4)	1.412	0.351
肝硬度值[M(P <sub>25</sub> ,P <sub>75</sub> ),kPa]	16.7(9.2,19.7)	10.2(8.1,16.7)	18.368	<0.001
腹腔积液[n(%)]	21(18.26)	42(13.38)	1.603	0.205
肝表面粗糙[n(%)]	87(75.65)	96(30.57)	69.927	<0.001
门静脉宽度[M(P <sub>25</sub> ,P <sub>75</sub> ),mm]	11(10,13)	11(10,12)	0.927	0.477
脾脏厚度[M(P <sub>25</sub> ,P <sub>75</sub> ),mm]	39(32,48)	33(26,41)	11.525	<0.001

表 3 发生食管胃底静脉曲张的多因素 logistic 回归模型分析

因素	B	SD	检验值	P	OR	95%CI
肝脏表面粗糙(是=1,否=0)	1.852	0.205	5.024	0.029	6.375	4.266~9.528
脾脏厚度	0.120	0.016	6.717	0.009	1.127	1.092~1.163
肝硬度值	0.167	0.014	6.428	0.011	1.182	1.150~1.215
常数	-6.68	0.725		0.000		

## 2.4 预测模型诊断乙肝肝硬化患者食管胃底静脉曲张的效能

根据所构建预测模型计算乙肝肝硬化组患者的 R。并以 R、脾脏厚度、肝硬度值构建预测乙肝肝硬化患者是否发生食管胃底静脉曲张的 ROC,见图 1。R 判断食管胃底静脉曲张的 AUC 为 0.935(95%可信区间:0.913~0.957),肝硬度的 AUC 为 0.841(95%可信区间:0.904~0.878),脾脏厚度的 AUC 为 0.677(95%可信区间:0.625~0.729)。预测模型的 AUC 模型优于肝硬度、脾脏厚度,差异均有统计学意义( $Z=1.979, 4.561, P=0.047, 0.001$ )。R 的最佳诊断切点为 -1.048,此时的灵敏度为 84.8%,特异度为 85.4%。

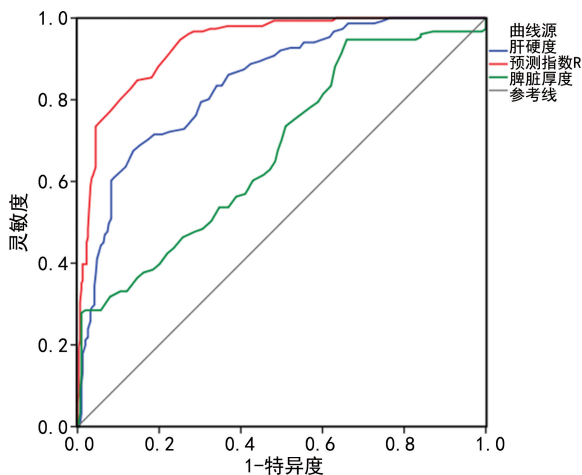


图 1 预测模型预测乙肝肝硬化患者发生食管胃底静脉曲张的 ROC

## 2.5 预测模型诊断非乙肝肝硬化患者食管胃底静脉曲张的效能

使用 R、脾脏厚度、肝硬度值构建预测非乙肝肝

硬化患者发生食管胃底静脉曲张的 ROC 见图 2。R 判断食管胃底静脉曲张的 AUC 为 0.931(95%可信区间:0.897~0.965),肝硬度的 AUC 为 0.855(95%可信区间:0.807~0.902),脾脏厚度的 AUC 为 0.692(95%可信区间:0.622~0.763)。R 的最佳诊断切点为 -1.002,此时的灵敏度为 75.2%,特异度为 91.3%。

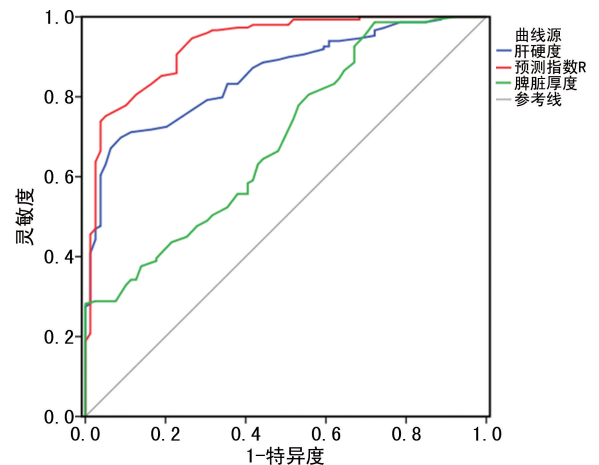


图 2 预测模型预测非乙肝肝硬化患者发生食管胃底静脉曲张的 ROC

## 3 讨论

门脉高压症是肝硬化失代偿期患者的严重并发症,门脉高压症严重程度与患者死亡、出血、感染等多种不良预后密切相关<sup>[9]</sup>。食管胃底静脉曲张是肝硬化门脉高压的主要表现之一,但在一些非肝硬化早期肝病患者也观察到了食管胃底静脉曲张的存在,而这一比例占全部食管胃底静脉曲张的 5.00%<sup>[10]</sup>。即使是代偿性肝硬化患者发生食管胃底静脉曲张者也占 40.00%<sup>[11]</sup>。因此,对肝硬化患者食管胃底静脉曲张的筛查至关重要,但由于我国肝硬化人口基础较大、

代偿期肝硬化患者接受内镜检查程度有限,因此,并非全部肝硬化患者均接受了内镜筛查。另一方面,从医疗资源紧张和成本效益方面考虑,已有大量研究尝试使用非侵入性预测肝硬化食管胃底静脉曲张的发生或排除不必要的内镜检查<sup>[12-13]</sup>。

由乙肝导致的肝硬化是我国终末期肝病的重要原因<sup>[14]</sup>。因此,本研究首先使用乙肝肝硬化患者的临床资料作为试验队列构建新的预测模型,并以非乙肝肝硬化患者作为验证队列进行验证。结果显示,超声检查显示肝脏表面粗糙、脾脏厚度和肝硬度是食管胃底静脉曲张的独立预测因子,并由上述 3 个独立预测因子构建了新的预测模型,其在乙肝肝硬化患者中的 AUC 为 0.935,灵敏度为 84.8%,特异度为 85.4%,显示了较高的预测效能,而在非乙肝肝硬化患者中同样具有较高预测效能。

既往有研究表明,通过肝脏顺势弹性测得的肝硬度对食管胃底静脉曲张具有较高的预测价值,也被认为是目前预测食管胃底静脉曲张最佳的单一无创指标<sup>[15]</sup>。但本研究结果显示,新构建的预测模型较单独使用肝硬度预测具有更高的 AUC。既往也有其他文献报道了不同无创标志物可作为食管胃底静脉曲张的预测标志物,如血清 Alb、PLT、血小板/脾脏直径比、胆红素等<sup>[12,16-18]</sup>。此外,已有研究证实对接受抗病毒治疗的肝硬化患者可使用肝硬度( $<20$  kPa)和 PLT( $>150 \times 10^9/L$ )根据 Baveno VI 和扩展的 Baveno VI 标准避免不必要的内镜检查<sup>[19-20]</sup>。

但实际上,肝硬化患者在获得持续病毒学应答后门脉高压和无创性参数均发生了变化。由于实际临床中患者的异质性较大,如抗病毒时间不一样、肝硬化分期不同、导致肝硬化的病因不同等,而目前的研究基本均是针对特定患者进行的,使用群体有限。而本研究所得出的新预测模型优势在于:(1)在多种病因的肝硬化患者中验证了模型的可靠性;(2)模型中所涉及指标临床可及性较高,且不含血清学指标,受药物、出血等情况影响较少。因此,在使用本模型使患者的药物干预、输血治疗等对识别目标患者干扰较小。

当然本研究也存在一定的局限性:(1)由于部分患者临床资料的完整性受限,对肝硬化患者并未再区分代偿期和非代偿期进行分层研究;(2)对于食管胃底静脉曲张严重程度没有分度进行研究,此外对较小的静脉曲张可能与不同内镜医师经验、检查时食管充气程度存在一定关系;(3)由于 Fibroscan 对高体重指数或中心性肥胖、急性坏死性炎症、严重胆汁淤积患者的检查准确度受限,因此在纳入标准中设置了 ALT $<200$  U/L 的标准,可能排除了部分患者,影响了结果的外推性<sup>[21]</sup>; (4)所构建的预测模型使用的指标与超声医师的认识和经验存在一定相关性,需经过专门的培训和临床积累。因此,今后需更多的前瞻

性、大样本对不同肝硬化程度、不同出血风险的肝硬化患者进行分层研究。

总之,使用肝脏表面粗糙、脾脏厚度、肝硬度构建的肝硬化食管胃底静脉曲张模型无论在乙肝患者还是在非乙肝患者均具有较高的预测价值,可为临床识别食管静脉曲张患者提供新的非侵袭性方法,值得进一步研究和推广应用。

## 参考文献

- [1] 王昊,李亭,贺志军.肝硬化食管胃底静脉曲张破裂出血的综合治疗[J].中国普通外科杂志,2019,28(1):115-124.
- [2] 中华医学会外科学分会脾及门静脉高压外科学组.肝硬化门静脉高压症食管、胃底静脉曲张破裂出血诊治专家共识(2019版)[J].中华外科杂志,2019,57(12):885-892.
- [3] 中华医学会肝病学会.肝硬化诊治指南[J].中华肝脏病杂志,2019,27(11):846-865.
- [4] BHATTARAI S, DEWAN KR, SHRESTHA G, et al. Non-invasive predictors of gastro-oesophageal varices[J]. JNMA J Nepal Med Assoc, 2017, 56(207):298-303.
- [5] 刘林祥,聂源,朱莹.瞬时弹性成像技术在肝硬化及其并发症中的应用[J].临床肝胆病杂志,2020,36(6):172-175.
- [6] 吴荣刚,张必全,王珍.CT 相关参数判断乙型肝炎肝硬化并发食管胃底静脉曲张破裂出血风险的价值研究[J].实用肝脏病杂志,2020,23(6):99-102.
- [7] PERAZZO H, FERNANDES F F, CASTRO FILHO E C, et al. Points to be considered when using transient elastography for diagnosis of portal hypertension according to the Baveno's VI consensus [J]. J Hepatol, 2015, 63(4):1048-1049.
- [8] 中华医学会肝病学会,中华医学会消化病学会,中华医学会内镜学会.肝硬化门静脉高压食管胃静脉曲张出血的防治指南[J].中国肝脏病杂志,2016,8(1):1-18.
- [9] 黄智铭.门静脉高压症的内科治疗[J].肝胆胰外科杂志,2019,31(8):25-30.
- [10] KHANNA R, SARIN S K. Non-cirrhotic portal hypertension-diagnosis and management [J]. J Hepatol, 2014, 60(2):421-441.
- [11] GARCIA-TSAO G, ABRALDES J G, BERZIGOTTI A, et al. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: risk stratification, diagnosis, and management:2016 practice guidance by the American Association for the (下转第 3677 页)

- 101.
- [5] YASUDA H, OHTO H, NOLLET K E, et al. Hemolytic disease of the fetus and newborn with late-onset anemia due to anti-M; a case report and review of the Japanese literature[J]. *Transfus Med Rev*, 2014, 28(1):1-6.
- [6] DELANEY M, MATTHEWS D C. Hemolytic disease of the fetus and newborn: managing the mother, fetus, and newborn [J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2015, 2015: 146-151.
- [7] CHEN C, TAN J, WANG L, et al. Unexpected red blood cell antibody distributions in Chinese people by a systematic literature review [J]. *Transfusion*, 2016, 56(4):975-979.
- [8] VOS G H. The frequency of ABO-incompatible combinations in relation to maternal rhesus antibody values in Rh immunized women[J]. *Am J Hum Genet*, 1965, 17(3):202-211.
- [9] COHEN B H. ABO and Rh incompatibility. II. Is there a dual interaction in combined ABO and Rh incompatibility? [J]. *Am J Hum Genet*, 1970, 22(4):441-452.
- [10] WIKMAN A, EDNER A, GRYFELT G, et al. Fetal hemolytic anemia and intrauterine death caused by anti-M immunization [J]. *Transfusion*, 2007, 47(5):911-917.
- [11] NOLAN B, HINCHLIFFE R, VORA A, et al. Neonatal pure red cell aplasia due to maternal anti-M[J]. *Blood*, 2000, 96:98.
- [12] OEPKES D, SEAWARD P G, VANDENBUSSCHE F P, et al. Doppler ultrasonography versus amniocentesis to predict fetal anemia[J]. *N Engl J Med*, 2006, 355(2):156-164.
- [13] ILLANES S, SOOTHILL P. Management of red cell alloimmunisation in pregnancy: the non-invasive monitoring of the disease[J]. *Prenat Diagn*, 2010, 30(7):668-673.
- [14] IRENE T L, VIVIANNE S W, JEANINE M K, et al. Long-term neurodevelopmental outcome after intrauterine transfusion for hemolytic disease of the fetus/newborn: the LOTUS study[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2012, 206(2):141-148.

(收稿日期:2021-02-268 修回日期:2021-05-16)

(上接第 3673 页)

- study of liver diseases[J]. *Hepatology* 2017, 65(1):310-335.
- [12] 苏争艳, 孙超, 蒋胖慧, 等. 三种评分系统在肝硬化食管胃底静脉曲张破裂出血患者风险评估中的应用[J]. *中华消化内镜杂志*, 2020, 37(2):105-110.
- [13] ZHOU H, LONG J, HU H, et al. Liver stiffness and serum markers for excluding high-risk varices in patients who do not meet Baveno VI criteria [J]. *World J Gastroenterol*, 2019, 25(35):5323-5333.
- [14] 闫永平, 张维璐, 苏海霞, 等. 我国乙型病毒性肝炎防治研究新进展和面临的挑战[J]. *中国热带医学*, 2019(10):916-921.
- [15] 王帅, 张威, 张帆, 等. FibroScan 和 APRI 对肝硬化食管胃底静脉曲张程度的预测价值[J]. *中华肝脏病杂志*, 2018, 26(5):342-346.
- [16] 凤辉, 龚镭, 唐学军, 等. 无创血清学肝纤维化评分系统对肝硬化食管胃底静脉曲张的预测价值[J]. *中华消化杂志*, 2017, 37(8):554-556.
- [17] WANG B, ZHOU J, WU X, et al. Screening varices in patients with HBV-related cirrhosis on antiviral therapy: Platelet alone or together with LSM[J]. *Liver Int*, 2021, 41(2):369-377.
- [18] JAKAB S S, GARCIA-TSAO G. Screening and surveillance of varices in patients with cirrhosis [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2019, 17(1):26-29.
- [19] THABUT D, BUREAU C, LAYESE R, et al. Validation of Baveno VI criteria for screening and surveillance of esophageal varices in patients with compensated cirrhosis and a sustained response to antiviral therapy[J]. *Gastroenterology*, 2019, 156(4):997-1009.
- [20] GIANNINI E G, DE MARIA C, CREAPI M, et al. Course of oesophageal varices and performance of noninvasive predictors following Hepatitis C Virus clearance in compensated advanced chronic liver disease [J]. *Eur J Clin Invest*, 2020, 50(5):e13231.
- [21] 中国肝炎防治基金会, 中华医学会感染病学分会, 中华医学会肝病学会和中国研究型医院学会肝病专业委员会. 瞬时弹性成像技术诊断肝纤维化专家共识(2018 年更新版)[J]. *中华肝脏病杂志*, 2019, 27(3):182-191.

(收稿日期:2021-02-22 修回日期:2021-06-16)